人物访谈录： 爱丽丝和南茜•韦克斯勒(Alice和Nancy Wexler)

HDBuzz采访了Alice和Nancy Wexler，一对处于遗传病基金会核心地位的姐妹。

Professor Ed Wild撰写 | 2013年1月30日 | Dr Jeff Carroll编辑 | Zhen Lu译制

最早发布于2012年10月20日

遗传病基金会（简称HDF），是亨廷顿病研究领域中的一个重要角色。近期，遗传病基金会两年一度的科学研讨会 " Milton Wexler生命与创造力庆祝会 " 在麻萨诸塞州剑桥市举行。HDBuzz遇见了HDF中处于核心地位的一对姐妹，Nancy和Alice Wexler。

Wexler家族

HDF的故事是围绕着Nancy和Alice Wexler的生活展开的。

Alice和Nancy Wexler

照片提供：Alice Wexler

在1968年那一年，Nancy23岁，Alice26岁，她们的父亲Milton，一个卓越的心理分析学家告诉她们，她们的母亲被诊断患有亨廷顿病。可想而知，这个消息对她们来说犹如晴天霹雳。

然而，Milton并没有就此罢休，他找到民谣歌手Woody Guthrie的妻子Majorie Guthrie。一年前Woody死于亨廷顿病，之后Marjorie建立了亨廷顿病抗争委员会。

Alice说："爸爸对研究一直很感兴趣，并且想招募一些科学家来研究亨廷顿病。"

这是一项令人生畏的工作：那个年代的科学景观与现在相比有着极大的区别，Nancy说到，"在1968年，几乎没有人听过亨廷顿病，也几乎没有人研究它。当我们招募研究人员时却发现要找到对此感兴趣的人是极其困难的。"

Alice是一名历史学家，也是一名作家，她写了一写关于亨廷顿病的书，其中包括《走进大海中的女人》和《映射命运》（'The Woman Who Walked into the Sea'和'Mapping Fate'）。她又说到："其实之前已经有了一些关于亨廷顿病的研究，可一个问题就是多数研究都是致力于确定谁将来会患亨廷顿病，从而制止他/她们生孩子。"

HDF研讨会

Milton并未气馁，他成立了遗传病基金会这个非赢利机构，并且将重心移至怎样对待以及怎样研究亨廷顿病。现在，这仍是他的女儿们和HDF科学咨询委员会的使命。

从哪儿开始呢？让人们讨论。Milton在做为一个心理治疗师的背景基础上组建了一系列的研讨会 - 一种由来自不同领域的科学家组成的小型会议，在那儿大家可以自由讨论亨廷顿病以及交流看法。

HDF研讨会一直持续到今天，通常在会议开始时首先会由一位来自亨廷顿病家庭的成员做一段基本介绍。"亨廷顿病在很多方面都算是一种非常晦涩的疾病，"Nancy说到，"就连治疗这些病人的医生都不能和他们进行一对一的所谓正常人的对话。我们觉得这个问题非常严重。我们需要刺激人们，需要他们产生激情。"

HDF研讨会有一些独特的规矩来鼓励科学家们的创造性思维。"会议必须要小，" Nancy说到。“要在15到20个人以内，” Alice补充到。课件，幻灯片等也都是被禁止的，这样无疑让参与者会觉得有些不舒服。Nancy又说到，"所有人都被吓到了，但是这些规矩可以让人们把注意力集中在对科研以及数据来说到底什么才是最重要的。"

HDF有助于把一些大人物带入亨廷顿病领域，包括一些诺贝尔奖得主。但是这对姐妹明白吸引和支持年轻研究者才是关键。"寻找那些事业刚起步的年轻人，并使他/她们对亨廷顿病产生兴趣是一个重要的焦点"，Alice回忆说。招募这些年轻研究者意味着向前超越了很多年 - 他们没有偏见，也没有对怎样解决问题有先入为主的观念。

Nancy,一个势不可挡的短篇小说作家，在早期的一次研讨会中看到了一首由一位资深研究者写的富有深情的打油诗："会议还将继续半小时，之后真相将被揭晓，然后，什么都没有发生！"但是年轻的研究者并不持有这种宿命论 - "没有什么是不可能的"，Nancy说到。

＃ 标记物，基因以及之后

自由的思想以及最优秀的人才努力走向似乎看不到希望的未来，而这一举动已经创造了大量由HDF资助的科学进步。

于1983年发现的亨廷顿病DNA标记，以及于1993年发现的亨廷顿基因自身，都是由基金会的研讨会，组织和基金促成的。"基因标记是基础性的，它的发现改变了整个世界"，Nancy开玩笑说 - 但是它离真相并不远：DNA标记把研究的重点放在亨廷顿基因上。而正是因为这个基因，我们才得知亨廷顿病是怎样给人体造成损害，以及得到了目前我们所持有的大量治疗靶点。

除此之外，为寻找基因所付出的努力对基因学革命是极为重要的，我们希望最终能依靠它研究出针对很多疾病的治疗方法，包括亨廷顿病。Nancy说，"我们在寻找基因的过程中已经发明出十四项技术"。

Nancy也参与了委内瑞拉项目 - 这是一项长达32年的研究，基地在委内瑞拉的一个地区，那里亨廷顿病的发生率要比其它任何地方的高好几倍。来自那些村庄的数百名志愿者参与到这项研究中，才使得基因以及基因标记被发现。来自委内瑞拉项目的DNA也导致另一个发现，CAG重复序列的长度 - 亨廷顿基因中一个小序列的重复个数 - 可以影响一个人发病的年龄。

> **“重点是寻找年轻人，并且让他们对亨廷顿病产生兴趣 ”**

自从这个基因被发现以后，HDF所支持的研究向前迈进了很多步。在1996年，来自伦敦国王大学的Gill Bates发明了第一个亨廷顿病老鼠模型，叫做"R6/2"。这些老鼠使我们了解到很多有关亨廷顿变异基因是怎样给人体造成损害的信息，直到今天它们还被继续用来科研以及测试那些有潜力的疗法。Bates偶然间在她的老鼠脑中发现了一些叫做"聚集物"的蛋白质团块。"从来没有人想过聚集物会在亨廷顿病中存在"，Nancy回忆着说，但是在这个发现的驱使下，人们也在亨廷顿病病人脑中发现了这些聚集物。

另一个改变游戏规则的时刻就是2000年，Ai Yamamoto培育出一种老鼠，在这种老鼠身上，这个变异基因可以被人工地"关掉"。令所有人惊讶的是，当把已经发病的老鼠的这个变异基因关掉之后老鼠的病情有所好转。Nancy回想到这个突破的时候显得十分高兴，因为HDF在Yamamoto早期科研生涯的时候就开始支持培养她了。Nancy笑着说到，"我们资助她做她的研究生工作，那时她连博士生都不是！"

Yamamoto的工作为基因沉默以及亨廷顿蛋白降低疗法铺平了道路，这些疗法即将被测试用来治疗亨廷顿病。在2002年，HDF第一次举办了以RNA为基础的药物来"关掉"亨廷顿基因的研讨会，由HDF资助的研究者例如Beverly Davidson，至今仍在把这些治疗方法尽可能快尽可能安全地引入临床应用中起重要作用 - 我们近期在"Eurobuzz"节目中采访了他。

今天和明天

自从发现这个基因之后，为什么亨廷顿病就变得如此难对付？"生物真的很复杂；我们真的很复杂，我们的细胞也真的很复杂"，Nancy说，"每次当你深入探究亨廷顿基因到底在干什么时，你会发现一些有可能有关也有可能无关的吸引人的有趣的东西。然而，把有关的东西挑出来就比较麻烦了。"

Nancy向一个在亨廷顿病领域再三被提到的传统观念发起挑战 - 这个观念就是我们已经用许多不同的方法"治好了老鼠"，但现在的问题就在于把这些成就"翻译"到病人身上。"坦白地讲，我认为我们的动物模型不是很成功。只有在老鼠身上进行的基因沉默才是奏效的。"

Nancy觉得有一个成就是可以令人信服的，那就是一种就叫SAHA的药，Gill Bates在2002年一项HDF资助的研究中用它来治疗老鼠。SAHA的故事是一个很好的例子来说明为什么科学进步对等待重大突破的人来说是个痛苦的漫长的过程。

人们认为SAHA可以把那些出错的基因开关复原。"老鼠显得比以前好了，他们的握力以及存活率都改善了，但是SAHA会产生毒性。Gill花了多年时间来研究它到底是怎样起作用的。"

十年后，Bates在我们遇见Wexler姐妹的那次HDF会议上演讲了她最新的研究结果。"她刚刚研究出SAHA在细胞里做了些事儿 - 并不是在那个存有DNA的细胞核。她刚在十年后的会议上展示了她的成果。Gill是我一生中见过的做了最多工作的人！"这是一个很鲜明的可以代表从发现到完全理解背后机理要用多久的例子。

因此，考虑到还需要投入的工作量，以及亨廷顿病有效治疗的近期乐观进展，在不远的将来HDF的焦点会是什么呢？"挑战极限"，Nancy极富热情的说。

“我们并不打算把所有的鸡蛋放在一个篮子里"，Alice补充到，"但也不会把它们撒的到处都是。我们觉得基因沉默是一个值得实施的方法。然后生物指标又是另外一个问题 - 怎么测量一项潜在治疗对人体到底起不起作用 - 这是一个很大的问题。我还认为因为临床实验那么贵那么难做，所以我们真的需要确定我们在老鼠身上进行了正确的实验。”

另一个很主要的焦点就是要把最有潜力的治疗推进到设计的最好的临床实验里去。Nancy说，"我们举办了很多关于设计临床实验的研讨会。"

HDF的传统"创新思维"在它的工作中也是显而易见的。基金会两年一次的会议在科学家中是非常享有声誉的，他们在这儿展示及讨论令人激动的想法，也就是在这儿，我们遇见了Wexler姐妹。这些由HDF资助的课题有昂贵的基因沉默技术以及亨廷顿蛋白化学标记，也有其它各式各样的课题，包括亨廷顿小鼠内脏中存在什么细菌;快速测量基因开关问题的新技术;在果蝇中研究亨廷顿病，以及用基因工程改造的细胞来产生可以对抗有害亨廷顿蛋白的抗体。

我们以最后一个问题结束了此次访谈：亨廷顿病研究在未来几年会带来些什么？Alice说，"这对我来说像是一个历史性的时刻。我不清楚，但我想在一定程度上我们仍然还会面对乐观主义与现实主义的平衡这个问题。维持这个平衡对我来说是一项很大的挑战。"

当我们问到这个问题时，Nancy的回答更简短，也想当美丽。"我会去天堂里跳舞，"她笑着说。

作者没有利益冲突需要申明 想了解更多关于本站公开制度的信息，请看常见问题解答。

HDBuzz2011-2024. HDBuzz内容在创作共享许可证下免费共享。
HDBuzz不提供医疗建议。 了解更多请访问hdbuzz.net
于2024年1月07日打印 — 从https://zh.hdbuzz.net/101下载

此文还没有被翻译，它是以原文发表的语言刊登的，我们正在尽快翻译所有内容。